

Kaposi Sarkomu

Kaposi's Sarcoma

Defne Özkoca, Özge Aşkın, Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS), deride sıklıkla pembe mor papül, nodül veya plaklarla karakterize olan, insan herpes virüsü-8 ilişkili vasküler bir neoplazidir. Hastalığın klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik KS ve AIDS ilişkili (epidemik) KS olmak üzere 4 klinik alt tipi mevcuttur. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik ve yavaş seyir göstermekle birlikte deri ve mukozaları etkileyebilmektedir. Tedavi genellikle semptomların gerilemesi ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasına yöneliktir. Bu derlemede KS'nin klinik bulguları, patolojik özellikleri ve tedavi seçenekleri güncel bilgi ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dermatoonkoloji, insan herpes virüsü 8, Kaposi sarkomu

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is human herpes-8 associated vascular tumor which is characterized by pink-livedoid papules, nodules and plaques, clinically. It was classified into 4 groups including classical KS, endemic- African type KS, iatrogenic KS and AIDS related (epidemic) KS. The lesions are usually asymptomatic and have a slowly growing nature and they may affect both skin and mucosal surfaces. Treatment is generally directed towards regressing the symptoms and stopping the progression of the disease. In this review, the clinical findings, pathological features and treatment options of KS were shortly summarized in light of the recent knowledge.

Keywords: Dermatoonkoloji, human herpes virüs 8, Kaposi's sarcoma

Giriş

Kaposi sarkomu (KS), insan herpes virüsü-8 (HHV-8) ilişkili bir neoplazidir. Hastalığın 4 klinik alt tipi mevcuttur. Bu alt tipler: Klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik KS ve AIDS ilişkili (epidemik) KS'dir. Hastalık pembe yama ve mavi-mor-siyah nodül, polip veya plak ile bulgu verir (1).

Klasik KS'de olguların büyük çoğunluğu 50 yaş sonrasıdır ve kadın/erkek oranı çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber hastalık erkeklerde daha sık gözlenir. Afrika endemik KS erişkin

siyahi erkek hastalarda gözlenir; lenfadenopatik varyant ise daha çok erkek çocuk hastalarda gözlenir. İyatrojenik KS ise organ transplantasyonu, kanser veya otoimmün hastalıklar nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görülüp erkeklerde daha sıktır. AIDS ilişkili (epidemik) KS ise eşcinsel erkek hastalarda ve AIDS'li çocuk hastalarda gözlenir (1).

Klasik KS ekstremitelerde distallerinde, yavaşça büyüyen mavi-kırmızı, mor maküller ile kendini gösterir. Birleşme eğilimi gösteren geniş plak, nodül, polipoid tümörler görülür. Başlangıçta tek



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Defne Özkoca, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 656 10 00 **E-posta:** defneozkoca@yahoo.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-4211-2276

Geliş tarihi/Received: 13.01.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.05.2019

Atıf/Cite this article as: Özkoca D, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Kaposi's Sarcoma. Dermatoz 2019;10(4):103-106

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

tarafli olan lezyonlar hastalik ilerledikçe yayilim gösterir ve çoklu odaklar gözlenir. Hastalığın seyirinde erken lezyonlar gerileyebilir veya lezyonların evresi ilerleyebilir. Oral mukoza veya gastrointestinal sistemde asemptomatik lezyonlar oluşabilir (1). Hastalığın dört evresi mevcuttur. Evre 1 makülonodüler evredir ve alt ekstremiteye sınırlı küçük maküller ve nodüller mevcuttur. Evre 2 infiltratif evredir ve alt ekstremiteye sınırlı plaklar ve plakların üzerlerinde az sayıda nodüller gözlenir. Evre 3 florid evredir ve alt ekstremiteye sınırlı anjiyomatöz plak ve nodüller mevcuttur, lezyonlar çoğu zaman ülseredir. Evre 4 dissemine evredir; alt ekstremitenin dışına yayılan anjiyomatöz nodül ve plaklar ile seyredir (2). Klasik tip KS kronik ve indolan seyir gösterir. Hastalık beklenen yaşam süresini etkilemez. Klasik KS ile 5 yıl takip edilen 438 hastadan yalnızca %2'si KS nedeniyle ölmüştür (3).

Afrika endemik tipte KS'nin dört alt grubu mevcuttur. Nodüler alt grup görünüm ve davranış olarak klasik tipte KS'ye benzer. Florid ve infiltratif alt gruplar agresif seyir gösterir. Lenfadenopatik alt grup çocuk hastalarda gözlenir; primer tümör lenf nodunu tutar, ama mukokütanöz lezyonlar da gözlenebilir. Fulminan seyirli ve fataldir. İyatrojenik KS, klasik KS'ye benzer klinik gösterir. Hastalık immünoşüpresif tedavinin kesilmesi ile tamamen gerileyebilir. Uzun süre yüksek doz immünoşüpresif tedavi alan hastalarda agresif seyir gösterip, iç organ tutulumu görülebilir. Hastalık ölüm ile sonuçlanabilir. AIDS ilişkili KS CD4 T-hücre sayısı 500/mm³'ün altına düştüğünde gözlenir. Değişken klinik seyirlidir; tek lezyon veya dissemine kütanöz hastalık görülebilir. Soluk eritemli makül/papül/plak veya mor-siyah renkli tümör/nodül görülür. Visseral tutulum sıktır, akciğer, lenf nodu, gastrointestinal sistem tutulabilir (1). AIDS ilişkili KS'de en sık kullanılan evreleme sistemi Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir ve üç prognostik parametre vardır (4):

- 1- Tümörün yayılımı: Deriye sınırlı/minimal oral mukoz tutulumu iyi prognozlu, oral kavitede yaygın tutulum/visseral organ tutulumu ise kötü prognozlu,
- 2- İmmünoşüpresyon seviyesi: CD4 sayısı >200 hücre/mikrolitre iyi prognozlu, CD4 sayısı <200 hücre/mikrolitre ise kötü prognozlu,
- 3- Sistemik tutulum: Fırsatçı enfeksiyonlar, oral kandida enfeksiyonu, B semptomlarının varlığı kötü prognozlu.

Hastalığın histopatolojisinde klinik tipler arasında anlamlı farklılık yoktur. Histopatolojik bulgular evreye göre değişiklik gösterir. Yama evresinde, küçük açılmamış lenfatiklere benzeyen, belirgin olmayan endotel ile döşeli damarların yüzeyel proliferasyonu gözlenir. Plak evresinde derin dermisi de içeren vasküler proliferasyon görülüp subkütiste de tutulum olabilir (1).

Histopatolojik olarak kesin tanı alan hastalarda tanı sonrasında detaylı fizik muayene ile alt ekstremiteler, yüz, oral ve genital mukozalar özenle değerlendirilmeli ve lenf nodu muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı ve viral seroloji değerlendirilmeli, gastrointestinal tutulum açısından gaitada gizli kan (GGK) bakılmalı ve GGK pozitif ise üst gastrointestinal sistem endoskopi/kolonoskopi yapılmalıdır. Akciğer tutulumu açısından tek yönlü akciğer grafisi çekilmelidir (5).

Hastalığın tedavisi, latent HHV-8 enfeksiyonunun tedavisi olmadığı için palyatiftir. Tedavi amaçları semptomların gerilemesi, lenfödem tedavisi, fonksiyon kaybının önlenmesi, kutane veya visseral organ lezyonlarının boyutunun küçülmesi ve hastalığının ilerlemesinin durdurulmasıdır. Az sayıda, asemptomatik lezyonlarda "bekle ve gör" rejimi uygulanabilir. Hastalık zamanla ilerleyebilir, ancak hastaların %40'ında ilerleme gözlenmez. Baskılı elastik bandajlar ekstremiteler ödemli varlığında kullanılabilir. Hastalığın tedavisinde uygulanan lokal tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi, kriyoterapi, lazer ve intralezyonel tedavilerdir [interferon (IFN), IL2 ve kemoterapötikler]. Topikal olarak da alitretinoin, imiquimod, rapamisin, timolol, propranolol, gümüş nitrat uygulanabilir (6).

Tourlaki ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada KS nodüllerinin cerrahi eksizyonunu takiben hidrojen peroksit uygulanmış ve hastalar sekonder iyileşmeye bırakılmıştır. Çalışmaya 90 hasta dahil edilmiş olup hastaların ortalama yaşı 76 imiş. Alt ekstremitelerde yerleşik olarak 82 lezyon, yüzde yerleşik olarak beş lezyon ve üst ekstremitelerde yerleşik üç lezyon tedavi edilmiş olup operasyon sonrası komplikasyon veya hipo/hiperpigmente sikatris ve rekürrens gelişmediği bildirilmiştir.

KS'nin tüm alt tipleri radyasyona duyarlı olup tek bir anatomik alana sınırlı çoklu lezyonlarda, radyoterapi iyi bir tedavi alternatifidir. En sık kullanılan tedavi rejiminde toplam 30 Gy, 15 günlük tedavi ile 2 Gy/gün dozda uygulanır. Hauerstock ve ark.'nın (8) yapmış olduğu, 16 hastanın yer aldığı (ortalama yaş 74), lezyonların %94'ünün alt ekstremitelere, %6'sının üst ekstremitelere sınırlı olduğu bir çalışmada, toplam 30 Gy doz, 15x2 Gy/gün olacak şekilde uygulanmış ve %88 hastada tam yanıt, %12 hastada ise kısmi yanıt alınırken, yan etki olarak sadece akut radyasyon dermatiti geliştiği rapor edilmiştir.

Küçük KS lezyonlarının yerel kontrolü amacıyla kriyoterapi uygulanabilir, ancak bu tedavi yönteminin uzun süreli hastalık kontrolü üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ucuz ve kolay erişilebilir bir yöntem olmasına rağmen sikatris riski nedeniyle tercih edilmemektedir (9,10).

KS lezyonlarının tedavisinde lazer cihazlarından da faydalanılabilir. Özdemir ve Balevi (11) KS tedavisinde uzun atımlı Nd: YAG lazer kullandıkları araştırmalarında, 4-6 mm başlık çapı ile

180-260 J/cm² fluans dozda, dört hafta aralıkla 2-4 seans uygulamışlardır. Tüm hastalarda lezyonlarda gerileme gözleendiği ve yan etki olarak hafif atrofik sikatris gelişimi bildirilmiştir. Yazarlar Nd: YAG lazerin derin dokulara ulaşabilmesi nedeniyle derin papülonodüler lezyonlarda tercih edilebilecek güvenli bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varmışlardır.

Marchell and Alster (12) yüz yerleşimli KS plak lezyonu olan bir hastada 585 nm pulsed dye lazer, 7 mm başlık çapı ile 6-7 J/cm² fluans dozda, 6 hafta ara ile toplam beş seans tedavi uygulamışlar, son seanstan 12 ay sonra yapılan kontrolde rekürrens saptanmadığını bildirmişlerdir. Karbondioksit lazer de KS'nin tedavisinde denenmiştir. Chun ve ark. (13) tarafından penil KS lezyonu olan 54 yaşındaki erkek hastada 6 mm başlık çapı ile 7 watt enerjide tedavi uygulanmış olup lezyon çapında küçülme saptanmıştır.

KS'nin tedavisinde intralezyonel tedavi yöntemleri de tercih edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanı intralezyonel IFN olup literatürde doz ve tedavi şeması ile ilgili kesin bilgiler bulunmamaktadır. Trattner ve ark. (14) yaptıkları çalışmada klasik KS tanılı on hastaya 3 milyon ünite IFN-alfa 2a, 3 seans/hafta olacak şekilde 4 hafta süre ile uygulamışlardır. İki hastada tam yanıt gözlenmiş olup bu hastalardan birinin uzak lezyonlarında da gerileme not edilmiştir. Yedi hastada kısmi yanıt görülmüş ve bir hastada tedaviye yanıt alınmadığı bildirilmiştir. Yan etki saptanmamıştır. Ghyka ve ark. (15) klasik KS tanılı 20 hastada yaptıkları çalışmada 12 hastaya 50.000 ünite IFN ve 8 hastaya 50.000 ünite IFN ile IL2 tedavilerini intralezyonel olarak uygulamışlardır. Haftada iki seans olacak şekilde 4-6 hafta süreyle uygulanan tedavi ile KS lezyonlarında anlamlı gerileme saptanmıştır.

İntralezyonel kemoterapötikler de KS'nin tedavisinde kullanılabilir. Daha önce KS tedavisinde intralezyonel olarak uygulanmış olan ilaçlar vinblastin, vinkristin, doksorubisin ve bleomisindir. İntralezyonel kemoterapötik tedavi için uygun hastalar organ tutulumu olmayan, nodüler karakterde akral lezyonları olan hastalardır ve ideal olan, hastada 10'dan az lezyon olmasıdır. Vassallo ve ark. (16) yaptığı çalışmada altı KS tanılı hastaya intralezyonel vinblastin tedavisi uygulanmış (Her 1 cm²'ye 0,5 mg/mL olacak şekilde maksimum 2 mg/gün, nodül başına bir, plak başına iki enjeksiyon olacak şekilde), üç ay sonraki kontrolde tüm hastalarda tam remisyona (lezyon boyutunda %95-100 azalma) gözleendiği bildirilmiştir. Brambilla ve ark. (17) da nodüler KS lezyonları mevcut olan 151 hastada, 0,03-0,08 mL (1 µg/mL) vinkristin sülfat enjeksiyonu tedavisi ile hastalardan %76'sında tam yanıt, %18'inde kısmi yanıt gözlenmiş olup yan etki olarak

hastaların %14'ünde eritem ve kaşıntı geliştiği rapor edilmiştir. Yazarlar intralezyonel vinkristinin erken evrelerde güvenilir bir ilk basamak tedavi yöntemi ve ileri evrelerde güvenilir adjuvan tedavi yöntemi olduğuna karar kılmışlardır.

KS tedavisinde topikal tedavi ajanları da tercih edilebilir, ancak bu tedaviler hakkındaki yayınlar kısıtlıdır. Topikal yöntemler için ideal hastalar, az sayıda lezyonun küçük alana sınırlı olduğu ve kemoterapi/radyoterapinin yan etkilerinin istenmediği veya yan etkileri tolere edemeyecek olan hastalardır. Topikal alitretinoin bir 9 cis-retinoik asit analogudur. İlacın %0,1'lik jel formu AIDS ile ilişkili KS tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu onayı almıştır. İlacın klasik KS hastalarında kullanımı ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Yapılan bir çalışmada uygulanan bölge lezyonlarında kısmi/tam remisyona gözlenmiş olup uygulanmayan bölgelerde yeni lezyon çıkışının devam ettiği gözlenmiştir (18).

Topikal imiquimod da KS tedavisinde kullanılan bir terapötik ajandır. İlacın %5'lik krem formu 17 hastada, 24 hafta boyunca, haftada 3 gün oklüzyon altında uygulanmış olup iki hastada tam, altı hastada kısmi yanıt gözlenmesine rağmen altı hastada tümör progresyonu gözlenmiştir. Yan etki olarak dokuz hastada lokal yanma, kaşıntı ve eritem bildirilmiştir. Yazarlar ilacın etkinliğini tümör alanı ile ters orantılı bulmuşlardır (19).

KS tedavisinde topikal rapamisin tedavisi de denenmiştir. Rapamisin bir mTOR inhibitörüdür. Díaz-Ley ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmada %0,5'lik rapamisin krem, 2x1 pozolojide 16 hafta süreyle uygulanmış olup lokalize hastalıkta etkili ve güvenli tedavi alternatifi olduğu rapor edilmiştir. Timolol jel de KS tedavisinde denenmiştir. Dört hastada %0,1'lik timolol jel, 2x1 pozolojide, altı hafta süreyle uygulanmış olup hastaların takiplerinde rekürrens saptanmamıştır (21).

Sonuç

KS, özellikle klasik tipi, indolan seyirli bir hastalık olması nedeniyle tedavisiz izlenebileceği gibi lokal tedavi yöntemleri de denenebilir. Cerrahi tedaviler, fiziksel destruksiyona dayalı yöntemler, intralezyonel ve topikal tedaviler uygulanabilir. Ancak bu tedavi yöntemleri ile ilgili çok fazla çalışma olmadığı için güvenilir bilgiler elde edilmesi adına yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Ö., Ö.A., S.S., Konsept: D.Ö., Ö.A., S.S., Dizayn: D.Ö., Ö.A., S.S., Veri Toplama veya İşleme: D.Ö., Ö.A.,

S.S., Analiz veya Yorumlama: D.Ö., Ö.A., S.S., Literatür Arama: D.Ö., Ö.A., S.S., Yazan: D.Ö., Ö.A., S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

- Bolognia J, Cerroni L, Schaffer JV. (2018). *Dermatology* (4th ed.) Philadelphia: Elsevier.
- Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 83-86.
- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21: 572-582.
- Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-1207.
- Rapaka RR, Fischer M, Finucane TE, Mwakingwe A. Bigger Foot: Kaposi's Sarcoma. *Am J Med* 2015; 128: 959-962.
- Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol* 1999; 14: 1097-1102.
- Tourlaki A, Bellinva M, Brambilla L. Recommended surgery of Kaposi's sarcoma nodules. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 354-366.
- Hauerstock D, Gerstein W, Vuong T. Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 18-21.
- Von Roenn JH, Cianfrocca M. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Cancer Treat Res* 2001; 104: 127-48.
- Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg* 1995; 21: 205-208.
- Özdemir M, Balevi A. Successful treatment of classic kaposi sarcoma with long-pulse neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser: A preliminary study. *Dermatol Surg* 2017; 43: 366-370.
- Marchell N, Alster TS. Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1997; 23: 973-975.
- Chun YS, Chang SN, Park WH. A case of classical Kaposi's sarcoma of the penis showing a good response to high-energy pulsed carbon dioxide laser therapy. *J Dermatol* 1999; 26: 240-243.
- Trattner A, Reizis Z, David M, Ingber A, Hagler J, Sandbank M. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1993; 129: 590-593.
- Ghyka G, Alecu M, Halalau F, Coman G. Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Dermatol* 1992; 19: 35-39.
- Vassallo C, Carugno A, Derlino F, Ciocca O, Brazzelli V, Borroni G. Intralesional vinblastine injections for treatment of classic Kaposi sarcoma in diabetic patients. *Cutis* 2015; 95: E28-34.
- Brambilla L, Bellinva M, Tourlaki A, Scoppio B, Gaiani F, Boneschi V. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162: 854-859. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09601.x. Epub 2009 Nov 25. Erratum in: *Br J Dermatol* 2010; 162: 907-908. Dosage error in article text. PubMed PMID: 19995366.
- Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 542-543.
- Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 585-591.
- Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther* 2015; 28: 40-43.
- Abdelmaksoud A, Filoni A, Giudice G, Vestita M. Classic and HIV-related Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 153-155.